

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THESE **393** ^{N°}

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

GEORGINA SLIM Y VILLEGAS

EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

Née le 20 Septembre 1910, à Mexico

**Contribution à l'étude de l'Emploi
de la Diiodotyrosine en Gynécologie**

Président : M. MOCQUOT, Professeur

LES PRESSES MODERNES

90, GALERIE BEAUJOLAIS

PARIS

1938

207

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GEORGINA SLIM Y VILLEGAS

EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

Née le 20 Septembre 1910, à Mexico

Contribution à l'étude de l'Emploi de la Diiodotyrosine en Gynécologie

Président : M. MOCQUOT, Professeur

LES PRESSES MODERNES
90, GALERIE BEAUJOLAIS
PARIS

1938

Le Doyen M. TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOWSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie ...	CHIRAY.
	LÉPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux ..	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale	M. VILLARET.
Clinique propédeutique	BEZANÇON.
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	LAUBRY.
Clinique cardiologie	CROUZON.
Clinique d'Assistance Médico-Sociale	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGREGÉS EN EXERCICE

	MM.
Pathologie chirurgicale	AMELINE.
Pathologie médicale	BARIÉTY.
Pathologie médicale	BÉNARD Henri.
Pathologie médicale	BERNARD Etienne.
Hydrologie	BESANÇON Justin.
Pathologie médicale	BOULIN.
Histologie	BULLIARD.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Pathologie médicale	COSTE.
Physique	DOGNON.
Urologie	FEY.
Pathologie chirurgicale	FUNCK.
Parasitologie	GALLIARD.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES
Physiologie	GAYET.
Pathologie médicale	DE GENNES.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale	HAGUENAU.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie Pathologique	HUGUENIN.
Hygiène	JOANNON.
Obstétrique	LACOMME.
Obstétrique	LANTUEJOL.
Pathologie médicale	LAROCHE Guy.
Parasitologie	LAVIER.
Pathologie médicale	LELONG.
Pathologie expérimentale ..	LEMAIRE.
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Pharmacologie	Melle J. LEVY.
Neurologie et psychiatrie	LEVY-VALENSI.
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX.
Pathologie médicale	MOLLARET.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie médicale	MOUQUIN.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE.
Obstétrique	PORTES.
Ophtalmologie	RENARD.
Physiologie	RICHET.
Chimie biologique	SANNIE.
Pathologie chirurgicale	SÈNÈQUE.
Pathologie expérimentale	TROISIÈRE.
Pathologie médicale	TURPIN.
Obstétrique	VIGNES.
Pathologie chirurgicale	WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Pathologie chirurgicale	ALGLAVE.
Pharmacologie	BUSQUET.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Obstétrique	GUENIOT.
Pathologie chirurgicale	HEITZ-BOYER.
Pathologie chirurgicale	LARDENNOIS.
Obstétrique	LE LORIER.
Pathologie chirurgicale	SCHWARTZ.
Obstétrique	VAUDESCAL.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM		MM.	
ALAJOUANINE	Clinique médicale	BASSET	Clinique chirurgicale
AUBERTIN. ..		BROCQ	
BRULÉ.		CADENAT	
CHABROL ...		GATELLIER ..	
DONZELOT ..		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL-			
LERY-RADOT			
SÉZARY			

MM. ECALLE	Clinique obstétricale
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Éducation physique	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique	LEDOUX-LEBARD.
Stomatologie	RUPPE.
Puériculture	WEILL-HALLE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Humble témoignage de mon profond
amour filial et toute ma gratitude pour
leur dévouement et leur sacrifice.*

A MON ONCLE, JOSÉ SLIM

Témoignage de ma reconnaissance.

A MES SŒURS ET A MES FRÈRES

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE MOCQUOT

Professeur de Clinique Gynécologique à l'Hôpital Broca

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse, et qui nous donna pendant toute l'année son haut enseignement, ce faible hommage de ma très respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RAOUL PALMER

Chef de travaux de Gynécologie

à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et qui n'a cessé de nous prodiguer ses conseils bienveillants au
cours de sa préparation.*

Nous lui exprimons notre profonde gratitude.

A MES MAÎTRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Contribution à l'étude de l'emploi de la Diiodotyrosine EN GYNÉCOLOGIE

Introduction

Très nombreuses sont les publications s'occupant du succès thérapeutique incontestable de la diiodotyrosine dans la maladie de Basedow et dans les petites hyperthyroïdies. L'interdépendance des glandes endocrines telles l'ovaire et la thyroïde, dont on a montré récemment les rapports dans le Congrès de Gynécologie de 1934, et, d'autre part, la fréquente coexistence de légère hyperthyroïdie avec certaines métrorragies à la ménopause ont amené M. le docteur R. SEGOND à employer la diiodotyrosine pour les métrorragies dites essentielles. Les résultats thérapeutiques qu'il a obtenus nous ont conduit à étudier la diiodotyrosine dans certains troubles qui semblent en rapport avec la glande thyroïde, et, plus généralement en gynécologie. Dans ce but, le docteur PALMER, Chef des travaux de gynécologie à la Faculté de Médecine de Paris, dans le service de M. le Professeur Pierre MOCQUOT, à l'hôpital Broca, a institué ce médicament à des malades se plaignant de divers symptômes, dont nous aurons le loisir de parler. Les résultats obtenus nous permettent d'espérer que la diiodotyrosine occupera dans l'avenir une place plus importante en Gynécologie.

Dans un premier chapitre nous repasserons en revue les différentes propriétés chimiques et physiologiques de la diiodotyrosine. Puis nous traiterons de ses diverses indications, pour terminer par son mode d'administration et ses inconvénients.

Qu'il nous soit permis, avant d'entamer notre sujet, obéissant à un usage si heureusement consacré, d'offrir à nos maîtres l'hommage de notre reconnaissance.

Aux maîtres qui nous ont donné les premiers conseils nous affirmons notre toujours vive gratitude.

Monsieur le professeur MOCQUOT nous fit dans son service l'accueil le plus bienveillant et nous fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Nous le prions d'agréer avec nos sincères remerciements l'expression de notre plus profond respect.

Monsieur le docteur Raoul PALMER, chef de travaux de gynécologie à la Faculté de Médecine de Paris, nous inspira ce sujet et nous prodigua ses conseils au cours de l'accomplissement de ce travail. Nous sommes particulièrement heureux de pouvoir le remercier ici de toutes les bontés qu'il eut pour nous.

HISTORIQUE

Propriétés physiques, chimiques et physiologiques de la Diiodotyrosine

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

La diiodotyrosine a été isolée pour la première fois en 1907 par HENZE, qui la retira d'un polypier coralliaire, sous le nom d'acide iodorganique. La même année WHEELER et MENDEL la trouvent dans le squelette des éponges. La diiodotyrosine et la thyroxine sont les deux vecteurs d'iode essentiels, acides aminés constituant de l'« iodothyroglobuline » substance protéique contenant la presque totalité de l'iode thyroïdien.

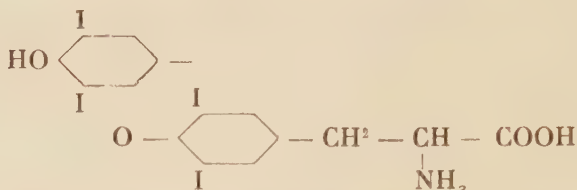
Synthétiquement obtenue par la saturation d'iode d'une solution sodique de thyroxine.

HARRINGTON et RANDALL, en 1929, et, presque simultanément, FORSTER l'obtiennent par une longue hydrolyse alcaline du tissu thyroïdien ou de la thyroglobuline, donnant deux fractions : d'une part la thyroxine, acido-insoluble ; d'autre part la diiodotyrosine acido-soluble.

C'est un corps ayant l'aspect d'un solide d'un blanc neigeux, cristallisé en fines aiguilles. Son point de fusion est de 209°C ; soluble dans l'eau dans la proportion de un pour 347, contenant 58,5 de son poids d'iode. Sa formule chimique développée est :



alors que la formule développée de la thyroxine est :



Cette comparaison nous explique comment HARRINGTON et BARGER, regardent la diiodotyrosine comme un intermédiaire dans la synthèse de la thyroxine qui serait probablement formée par l'accouplement de deux molécules de diiodotyrosine, avec perte de la chaîne latérale d'une molécule. Cette suggestion, non vérifiée, est cependant acceptée comme une hypothèse raisonnable.

PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES

Le rôle physiologique de la diiodotyrosine a été très étudié, expérimentalement, par de nombreux auteurs, surtout ABELIN. Par ingestion quotidienne de thyroxine, ce dernier, provoque chez des rats de l'hyperthyroïdie avec un métabolisme de base très augmenté et un pouvoir de formation de glycogène du foie très affaibli. Or, l'ingestion simultanée de diiodotyrosine et de thyroxine atténue ou supprime même ces effets : le métabolisme de base est à peine augmenté, les hydrates de carbone ingérés déterminent l'apparition de glycogène dans le foie.

Dans une deuxième série d'expériences, ABELIN et WEGELIN, étudient du point de vue histologique, l'action de la

diiodotyrosine sur la thyroïde. Ils réalisent, par injection intrapéritonéale d'extrait pré-hypophysaire, chez le cobaye, des lésions manifestes d'hyperthyroïdie, histologiquement prouvées par une modification de structure de l'épithélium et fonte de la colloïde. Or l'absorption de diiodotyrosine en même temps que l'injection d'extrait pré-hypophysaire chez ces animaux n'a pas permis de retrouver les lésions. ABELIN conclue que :

1°) la diiodotyrosine paraît s'opposer à l'*hypéreactivation de la glande thyroïde* et doit constituer une substance pouvant être utilisée pour lutter contre l'hyperthyroïdie.

2°) que la diiodotyrosine est l'antagoniste de la thyroxine.

La première conclusion est vérifiée par les récents travaux de ELMER ; alors que la deuxième est contestée par KOMMERELL SAINTON et SIMONNET.

Mais si SAINTON et SIMONNET, placés dans certaines conditions d'expérience, ne voient pas les actions de la diiodotyrosine et de la thyroxine opposées, on est tout de même en droit d'affirmer que leurs effets s'opposent, et croire avec ABELIN que l'activité physiologique de l'hormone thyroïdienne est la résultante des effets antagonistes de la diiodotyrosine et de la thyroxine normalement en équilibre. Cet équilibre est détruit dans les états pathologiques de la glande thyroïde, *l'hyperthyroïdisme étant associé à une prépondérance de la thyroxine, le myxoédème à un excès de diiodotyrosine.*

Par quel mécanisme agit la diiodotyrosine contre l'hyperthyroïdie ? M. Guy LAROCHE croit que ce n'est pas par son antagonisme avec la thyroxine qu'il faut l'expliquer. L'élément iodé renfermé en si forte proportion dans cette substance, peut-il être mis en cause ? Différents travaux s'y oppo-

sent : ceux d'ABDERHALDEN, ABELIN et plus récemment ceux de SAINTON et SIMONNET. Ce dernier étudie l'action comparée de l'iode minéral, de l'iode thyroïdien, et de l'iode diiodotyrosinien. Les expériences sont assez concluantes : des doses très faibles de thyroxine, des doses assez faibles de solution de lugol, déterminaient très rapidement chez la poule un amaigrissement notable, une modification de plumage, modifications sanguines importantes et la mort. Au contraire des doses massives de diiodotyrosine allant jusqu'à un Gr. par jour, pour un coq de 1 Kg. 700 ont déterminé une augmentation de poids de l'animal. C'est pourquoi pour Guy LAROCHE l'action de la diiodotyrosine est indépendante, au moins en partie, de son élément iodé.

La diiodotyrosine a commencé à être employée en 1931 par certains cliniciens surtout allemands, et les données expérimentales furent confirmées par des succès cliniques. Après l'avoir utilisé dans la maladie de Basedow, ces auteurs, se basant sur l'action excitante du sympathique sur la thyroïde, furent amenés à l'appliquer dans les états d'hypersympathicotomie. Et enfin, d'autres cliniciens étrangers se servirent de la diiodotyrosine comme vecteurs d'iode, d'une façon plus générale mais qui pourrait avoir un certain intérêt en gynécologie. Nous le verrons plus loin.

Ces diverses expériences physiologiques et leur conclusion nous donnent par elles-mêmes la marche à suivre dans l'étude de la diiodotyrosine dans ses applications en gynécologie. Nous la verrons successivement employée :

1^o) Dans des troubles avec participation thyroïdienne certaine (vérifiés par le M.B.).

2^o) Dans des troubles avec hyperthyroïdie ou hypersym-

pathicotonie mais où l'action thyroïdienne n'a pas été contrôlée.

3°) Dans des troubles où la diiodotyrosine a été utilisée pour son iode.

La Diiodotyrosine dans ses applications en Gynécologie

I. — TROUBLES AVEC PARTICIPATION THYROIDIENNE CERTAINE

MALADIE DE BASEDOW. — Bien que la place de la maladie de Basedow ne soit pas du cadre de la gynécologie, il nous semble logique de faire un rapide rappel de l'efficacité de la diiodotyrosine sur sa principale utilisation thérapeutique, comme il ne devrait pas paraître absurde de rapprocher dans un quelconque travail de l'insuline ce médicament de son principal point d'attaque : le diabète rénal.

Les observations sur les « *Basedow* » améliorés par la diiodotyrosine n'en manquent pas. Nous nous bornerons à faire un résumé sur les symptômes sur lesquels portent les améliorations constatées :

Diminution du pouls, abaissement du métabolisme basal, augmentation du poids, amélioration des troubles nerveux, psychiques.

Lorsque la diiodotyrosine n'agit que d'une façon dissociée sur les symptômes basedowiens, il semble que ce soit sur le M.B. et le poids que les modifications soient les plus favorables.

Elle semble pouvoir en grande partie guérir les formes légères de Basedow, et les formes moyennes. Son action étant moins efficace dans les formes graves, elle peut constituer néanmoins dans ces cas, un traitement d'attaque préparant au traitement chirurgical et physiothérapique.

MÉNORRAGIE — DYSpareunie. — Il arrive quelquefois qu'en examinant une malade qui consulte pour des troubles tels que : méno-métroragies, dyspareunie etc, on remarque une certaine loquacité, de la nervosité, de l'accélération du pouls, une thyroïde légèrement saillante. On suppose une hyperthyroïdie associée, que le M.B. vient confirmer. La diiodotyrosine prescrite donne dans ces conditions un double résultat : et sur les troubles gynécologiques et sur le M.B. recherché après le traitement.

OBSERVATION N° 1

Mme Antonine Dub..., 36 ans, coiffeuse.

Vient consulter, pour la première fois, le 10 janvier 1938 pour des ménorragies très abondantes, non douloureuses et sans pertes de sang entre les règles.

Depuis son mariage (il y a 15 ans), règles très abondantes et prolongées, peu douloureuses. Dans ses antécédents : salpingite en 1931, un enfant mort-né, pas de F.C.

Examen par M. le Dr. Palmer.

Utérus un peu gros. Rien de précis. Au spéculum : examen négatif. Biopsie le 28 janvier (D.R. du 3 au 7 janvier) : état folliculino-lutéinique au début. Activité sécrétoire. Pas de glycogène.

Revenue le 7 février pour les mêmes troubles (D.R. du 30 janvier au 4 février très abondantes obligeant la malade à rester alitée).

L'examen génital est normal, le réflexe oculo-cardiaque est de 90-72.

M.B. fait le 21 février donne : + 26 %.

On donne du 12 au 22 mars un traitement à la D.I.T.

Revient le 4 avril : La malade est moins nerveuse, elle

a pris 2 kgs. Ses règles qu'elle a eues le 31 mars, en retard de 5 jours, ont été nettement moins abondantes, sans caillots.

L'examen génital est normal, on lui conseille de continuer le traitement à la D.I.T.

25 avril 1938 : La malade est très contente et se sent très bien après le traitement. Ses règles sont meilleures et durent 5 jours, sans caillots. Ses extrémités sont moins froides ; la nervosité a diminué. Le R.O.C. : 80-68. On continue le traitement.

Revient fin mai : les règles sont de plus en plus normales, moins abondantes. Le métabolisme de base fait le 6 mai est de : — 5 %.

Nous avons ici un cas où le métabolisme de base a diminué par un traitement assez court à la D.I.T. et les ménorragies ont disparu en peu de temps.

OBSERVATION N° 2

Mad. Lucienne Bel...., 26 ans, fourreuse.

Consulte, pour la première fois le 24 janvier 1938. La malade se plaint d'une Dyspareunie apparue depuis quelques mois ; frigidité depuis 2 à 3 ans. Depuis des années elle souffre du bas-ventre à gauche surtout. On a diagnostiqué une rétroversion, une maladie de Basedow (l'iode lui donne des brûlures). Règles irrégulières, retard de 15 à 20 jours, douloureuses. Par ailleurs on note : nervosité, cephalée, étourdissements, bouffées de chaleur, somnolences, amaigrissement de 5 kgs en un an. D.R. 4 au 8 janvier.

Dans ses antécédents : appendicectomie il y a deux ans ; pas d'enfants, pas de F.C.

Examen par M. le Dr. Palmer : Petit utérus rétroversé. On met un pessaire N° 6.

Revient fin janvier avec exagération des douleurs et apparition de pertes blanches.

A l'examen : l'utérus est en antéversion incomplète.

7 février 1938 : Métabolisme de base : + 15 %.

Biopsie endo-utérine faite : état folliculino-lutéinique ; présence de glycogène apical et basal.

Se plaint toujours de dyspareunie, de frigidité. A l'entrée du vagin : brûlure ; au fond : douleur vive.

Mais depuis le pessaire : moins de douleur au fond du vagin.

Par ailleurs : goître exophtalmique ; pouls à 80 ; extrémités froides ; réflexes oculo-cardiaque 80-40. Quelquefois palpitations.

Traitement : benzo-gyn. 5.

Dix séances d'ondes courtes.

Continuer le pessaire.

En mars malgré ces divers traitements la malade n'est pas très améliorée ; l'utérus est de nouveau en rétroversion ; on lui donne le 28 mars de la D.I.T.

25 avril : (D.R. 8 au 13 avril) la nervosité a diminué. Ne souffre plus à la région lombaire ni au fond du vagin ; les brûlures à l'entrée du vagin ont diminué. Traitement : continuer la D.I.T.

Revue en mai, la malade est très améliorée de sa dyspareunie.

II. — DANS DES TROUBLES OU LA PARTICIPATION THYROIDIENNE N'EST PAS DÉMONTRÉE

Certaines malades venant consulter pour différents troubles gynécologiques, présentent en outre quelques signes d'hyperthyroïdie. Mais dans les difficultés matérielles où l'on se trouve dans un service de gynécologie pour rechercher le M.B. celui-ci ne peut ainsi affirmer la participation thyroïdienne. D'autres fois, cet examen recherché par M. le Dr. SEGOND dans les métrorragies de la ménopause n'a pas été concluant. Ce que M. le Dr. SEGOND attribue à une irrégularité des poussées thyroïdiennes à cette époque de la vie génitale.

1°) MÉTRORRAGIES ET MÉNORRAGIES. — L'action de la diiodotyrosine sur certaines métrorragies et ménorragies est à ce point efficace que la plupart des gynécologues s'en servent comme d'une arme assez puissante là où d'autres médicaments sont restés inactifs.

Ces hémorragies, dites essentielles, parce que non liées à une lésion organique : polype, fibrome, tumeur annexielle, etc., comportent toutes les pertes sanguines si fréquentes de la ménopause et celles apparaissant en dehors de cette période.

Dans une série d'observations prises à l'hôpital St-Louis, dans le service de M. le Dr. BASY, M. R. SEGOND démontre le succès constant de ce médicament dans ces hémorragies essentielles. A tel point, ses résultats sont si nets, qu'il peut écrire avoir adopté le principe d'un traitement systématique. En général ce sont des femmes, à l'approche de la ménopause,

qui se « dérèglent » en quantité, durée, date d'apparition. Chez ces malades on trouve souvent les troubles décrits comme petits signes de Basedow : devenues irritables, nerveuses, sujettes à des palpitations, sueurs, ayant maigri, perdu le sommeil.

Il administre la D.I.T. par deux comprimés de 0,10 par jour, en deux prises, les 10 ou 15 jours avant la date présumée des règles. Nous nous permettons de transposer ici quelques-unes de ces observations :

OBSERVATION N° 1

Mme B..., 53 ans, St-Louis, 10 juin 1934.

Consulte pour métrorragies. Depuis deux ans déjà, ménorragies à chaque époque, durant trois semaines.

Il y a six semaines, ménorragies de trois semaines se terminant par une hémorragie très abondante de trois jours.

Gros élément nerveux, palpitations, tachycardie, tremblement, mauvais sommeil, amaigrissement.

Tous ces troubles nerveux ont augmenté depuis quelques années.

Examen : Utérus normal, annexes saines; T.A. : 17-9.

Traitement : D.I.T. 0,20 par jour en deux prises, à observer 15 jours.

La malade revient un mois après, dit avoir vu cesser ses hémorragies presque subitement trois jours après le début du traitement.

Continuation 15 jours par mois.

Revue le 11 octobre. La malade n'est plus réglée depuis août. Nervosisme assez accentué; mais reprise du sommeil, augmentation du poids : 5 kgs.

OBSERVATION N° 2

Mme D..., 39 ans, St-Louis, 10 juillet 1934.

Consulte pour métrorragies datant du 29 juin. Les D.R. qui sont survenues à la date attendue n'ont pas cessé depuis.

On note une nervosité exagérée, perte du sommeil, cauchemars, palpitations, tremblements, sueurs profuses, le tout survenant par bouffées.

Examen : Utérus petit, normal; annexes saines; T.A. 16-8.

Traitement : D.I.T. 10 jours par mois, 2 comprimés par jour.

Revue fin septembre. Les métrorragies ont cessé en 5 jours. Règles légèrement augmentées en août. La malade se sent très améliorée de ses troubles nerveux.

OBSERVATION N° 3

Mme L., 40 ans, St-Louis, mai 1934.

Consulte pour métrorragies survenant après les règles et durant plusieurs jours. Parfois ménorragies de 15 jours, s'accompagnant de troubles nerveux variés de la série Basedowienne, et surtout de la disparition du sommeil.

Examen : Utérus normal très antéfléchi; annexes saines.

Traitement : D.I.T. suivant la posologie habituelle.

Revue le 9 juillet. Suppression des phénomènes hémorragiques.

La malade, qui a retrouvé son équilibre nerveux et surtout son sommeil, se déclare très satisfaite.

OBSERVATION N° 4

Mme M., 51 ans, St-Louis, 15 décembre 1933.

Consulte pour métrorragies datant de 18 jours, après

un retard de quelques semaines. A déjà eu une suspension des règles d'avril à juillet 1933. Troubles nerveux habituels.

Examen : Utérus scléreux; col dur, petit; rien aux annexes; le spéculum ne montre rien.

Traitement : D.I.T.

Revue le 15 janvier. Cessation de l'écoulement deux jours après le début du traitement qui est continué.

La malade n'a pas été revue.

OBSERVATION N° 5

Mme M..., 43 ans, St-Louis, 5 septembre 1934.

Consulte pour métrorragies datant d'un an, sous forme de répétition des règles tous les 15 jours, et durant 4 ou 5 jours; ni caillots, ni douleur; depuis 5 mois, métrorragies plus abondantes; depuis un an exagération des troubles nerveux, perte du sommeil, palpitations parfois frissons, succédant à des bouffées, enfin amaigrissement marqué et troubles rhumatismaux.

Examen : Utérus rétroversé fibreux; annexes normales.

Traitement : D.I.T.

Revue le 2 octobre 1934. Cessation des troubles hémorragiques trois jours après le début du traitement. On ne note pas encore d'amélioration notable des troubles généraux.

OBSERVATION N° 6

Mme V..., 50 ans, St-Louis, 24 avril 1934.

Consulte pour troubles des règles datant de trois ans, ménorragies de 20 jours survenant plusieurs fois par an.

Dernièrement, retard de 6 semaines, puis apparition des règles à caractère hémorragique et durant 10 jours.

Pas de troubles nerveux exagérés.

Examen : Utérus fibreux sans noyaux ; col irrégulier dur, lèvre postérieure indurée en masse ; annexes saines.

Traitement : D.I.T.

Le 8 mai 1934 : reprise des métrorragies, minimales il est vrai, après la cessation du traitement ; deux comprimés par jour, 20 jours par mois.

Le 11 octobre 1934 : depuis juillet, les règles ont été normales dans leur apparition, flux menstruel de trois jours sans caractère hémorragique.

OBSERVATION N° 7

Mme G., 46 ans, employée du P.O., 18 janvier 1934.

Consulte pour Métrorragie abondante au moment des règles.

Examen : Utérus fibreux, rétroversé, corps irrégulier, sans fibrome appréciable.

Traitement : Hémato-Ethyroïdine.

Le 18 avril 1934 : règles de nouveau très abondantes, durée 10 jours se répétant tous les 15 jours.

Traitement : D.I.T.

Le 24 mai 1934 : règles abondantes mais pas hémorragiques. Persistance d'un suintement sanguin intermenstruel.

28 juin 1934 : *règles normales*. La malade a pris 60 comprimés de D.I.T.

19 juillet 1934 : *règles normales* en quantité et en durée, bon sommeil, atténuation des troubles nerveux.

6 septembre 1934 : règles abondantes durant 8 jours, mais la malade n'a pas pu faire son traitement au complet. Etat nerveux stationnaire. Augmentation de poids de trois kgs.

4 octobre 1934 : règles normales. Reprise du sommeil. A pris 20 comprimés.

A l'hôpital Broca, les docteurs PALMER et MORICARD, dans leur intéressante consultation, ont eu bien souvent l'occasion d'ordonner la D.I.T. dans des cas semblables d'hémorragies génitales de cause indéterminée.

OBSERVATION N° 1

Mme S. Tho...., 40 ans, institutrice, le 10 août 1937.

Consulte pour Métrorragie qui dure depuis 2 mois avec interruption de 2 ou 3 jours.

Depuis 4 ans, règles très irrégulières, aménorrhées de 6 à 8 mois fréquentes. Il y a 4 ans, curettage pour métrite hémorragique.

Examen : Utérus un peu gros, très mobile, très dur; anexe droite perceptible, col en bon état, saignant à l'orifice.

Traitement : D.I.T.

27 août 1937 : la malade a pris 4 comprimés de D.I.T. pendant 5 jours. Arrêt des pertes aussitôt après, pendant deux ou trois jours.

Examen : par M. le Dr. Palmer : Utérus un peu gros, nodule du volume d'une noisette, près de sa corne droite. Saigne actuellement beaucoup. Lugol très foncé.

Lipiodol fait le 2 septembre 1937.

Traitement : reprendre 2 comprimés de D.I.T. jusqu'à vendredi prochain.

10 septembre 1937 : depuis 5 jours les hémorragies ont cessé.

Résultat de la biopsie I.U. du 27 août : endomètre épais et d'aspect œdémateux; hyperplasie kystique; hémorragie dans le chorion. Surcharge folliculinique.

4 octobre 1937 : la malade n'a pas de pertes depuis le 5 septembre après traitement par la D.I.T.

OBSERVATION N° 2

Mme Thi..., Mad..., âgée de 35 ans, s. prof., 17 novembre 1937.

Consulte pour métrorragie qui dure depuis le 20 octobre 1937. Ses pertes hémorragiques sont survenues après un retard des règles de 20 jours. Les hémorragies contiennent des caillots.

Pendant l'année, la malade a eu fréquemment des retards de règles de trois semaines et des règles insuffisantes.

A eu quatre enfants, deux F.C.

Examen par Mlle Wolff : Utérus un peu gros.

Examen par M. le D. Palmer : Utérus un peu abaissé, couché vers la droite. Il existe en arrière une masse dont les mouvements ne se transmettent pas au col. Col normal au toucher. Au spéculum lugol : érosion 50 centimes.

Le corps thyroïde présente une saillie adénomateuse.

Traitement : D. I. T.

3 Janvier 1938 : après traitement par la D. I. T., l'hémorragie a cessé.

La masse annexielle persiste.

Par la suite, la malade n'est plus revenue.

OBSERVATION N° 3.

Mme Yvonne Loz..., 28 ans, vendeuse, 2 août 1937.

Venue consulter pour métrorragie qui dure depuis un mois et demi.

Règles en mai et en juin.

Les règles de juin ne se sont pas arrêtées. Fatigue. Vertiges.

Seins douloureux au début.

Les règles ont habituellement une durée d'une demi-journée. Fréquentes aménorrhées de un ou deux mois, depuis l'âge de 17 ans. Deux enfants, pas de F. C.

Examen le 2 août 1937 par M. le Dr Palmer : Rien à gauche. Utérus attiré à droite. Cul-de-sac droit un peu empaté. Col violacé sans érosion.

Biopsie I. U. et cervicale faite : état folliculinique.

Traitement par le D. I. T.

Octobre 1937 : La malade n'a plus d'hémorragies depuis le traitement par la D. I. T.

OBSERVATION N° 4.

Mme Ginette Sch..., 50 ans, s. profession, 27 juillet 1937.

Consulte pour hémorragies, génitales depuis fin mai, toujours bien réglée, tous les mois pendant 7 jours.

C'est la première fois que la malade présente des pertes de sang.

Reconnaît bien ses règles, car les pertes sont peu abondantes.

Améliorée un moment par le Gynergène, toujours très nerveuse, quelques bouffées de chaleur ; D. R. le 22 juin. Un fils de 29 ans, pas de F. C.

Examen le 27 juin 1937, par M. le Prof. Mocquot : le palper abdominal ne révèle rien. Gros col abaissé et porté en avant, un peu irrégulier au doigt. Utérus rétroversé. Au fond du Douglas petite tumeur arrondie très mobile, dont les mouvements ne se transmettent pas à l'utérus. Au spéculum : très gros col, avec irritation. Lugol pâle.

Hystérographie : Image normale.

Traitement : D.I.T.

Examen le 30 juillet 1937, par M. le Dr Palmer : Utérus

dans l'axe du vagin. Il existe au voisinage une masse très dure du volume d'un petit œuf, un peu douloureux, le col est très gros. Quelques œufs de Naboth, aspect un peu cicatriciel. Lugol normal.

2 août 1937, la malade ne saigne plus. La D. I. T. donnée pendant qu'elle voyageait a arrêté l'hémorragie.

OBSERVATION N° 5

Mad. Rachel Miz..., 32 ans, confectionneuse.

Consulte en janvier 1937 pour troubles des règles : métrorragies.

Antécédents : Enfant de 10 ans ; pas de F. C. ; pas d'antécédents pathologiques.

Jusqu'en août 1936 : règles régulières, survenant avec 5 jours d'avance chaque mois et douloureuses le premier jour.

En août : la malade a un retard de 15 jours, puis les règles surviennent et durent deux jours à peine, alors qu'habituellement elles duraient 5 jours. A partir de ce moment et jusqu'en janvier 1937 : la malade présente des pertes de sang irrégulières, en durée et en abondance, sans rythme et dans lesquelles la malade ne pouvait discerner la période des règles. A l'examen génital, rien d'anormal.

En janvier 1937 : la malade est amenée à l'hôpital pour hémorragie abondante. On fait un curetage explorateur. L'examen biopsique des débris ramenés a été fait : épithélium avec prolifération très intense ; pas de signes d'activité sécrétoire ; chorion hémorragique, pas de transformation décuidiforme ; état kystique de quelques glandes ; surcharge folliculinaire, kyste folliculaire (?)

Du 14 au 24 janvier, la malade a un traitement diather-

mique. Malgré ceci, elle continue à perdre de façon de plus en plus abondante.

Au début de février, on lui dit de prendre de la D. I. T. pendant 10 jours.

En mars, la malade ne perd plus de sang rouge et ne présente plus que quelques pertes rosées. Améliorée, elle arrête d'elle-même le traitement, mais au mois d'avril, ayant eu une hémorragie abondante, elle consulte à Cochin où on lui fait une transfusion de 250 cc et un traitement à l'insuline : 10 unités pendant 10 jours est institué.

Elle revient en juillet, ayant continué à perdre en mai et en juin, malgré l'insuline. Une biopsie endo-utérine est faite : état folliculinique avec hyperplasie kystique (surcharge folliculinique).

Traitement : D.I.T.

Le 19 juillet 1937, après 3 à 4 jours de D. I. T., arrêt de l'hémorragie. Continuer la D. I. T. 10 jours par mois. La malade revient en octobre, l'action de la D. I. T. s'étant montrée favorable jusqu'à ce moment ; mais les douleurs d'estomac étant apparues, elle demande un changement de traitement ; elle avait supprimé d'elle-même la D. I. T. et les pertes rouges étaient réapparues. On lui ordonne une série de piqûres d'hormone gonadotrope qui se montre efficace seulement pendant un mois, malgré tout on continue le traitement.

Revue encore au mois de mars, la malade ne présente que des améliorations inconstantes par l'H. G.

Chez cette malade la D. I. T. s'était montrée très efficace, cependant le traitement a été interrompu pour les maux d'estomac qu'elle rattachait à la D. I. T.

OBSERVATION N° 6.

Mme Marie-Louise Dur..., 51 ans, sans profession.

Vient consulter le 5 février 1936, pour des troubles des règles qui sont apparus depuis deux ans. Antécédents : métrite chronique ; 3 électro-coagulations ont été faites.

D. R. normales datent du mois de septembre 1935, en octobre et en novembre, aménorrhée. Du 22 décembre au 2 janvier : pertes hémorragiques avec caillots. Par ailleurs, céphalée, vertiges, bouffées de chaleur.

L'examen génital étant normal, on lui ordonne un traitement à la D. I. T. pendant 2 mois.

La malade se présente en avril 1936, elle a pris la D. I. T., elle présente moins de céphalée et de vertiges, de bouffées de chaleur.

D. R. du 18 au 22 mars normales.

La malade revient en octobre 1936, très améliorée par le traitement de la D. I. T. qu'elle a continué à prendre, les divers troubles ont considérablement diminué. Elle a continué à être normalement réglée jusqu'en juillet 1936.

OBSERVATION N° 7.

Mme Marguerite Min..., 41 ans, sans profession.

Vient consulter en décembre 1934 pour des troubles de règles. Hémorragies de 1 mois et plus, avec une période d'aménorrhée. Par ailleurs, fortes bouffées de chaleur, 15 par jour, avec étourdissements. Elle est mise le 22 décembre à la D. I. T.

Revient en janvier 1936 : pas de bouffées de chaleur, améliorée par la D. I. T.. Les pertes sont arrêtées. Continuer la D. I. T.

Revient en mai 1936 : a eu ses règles du 26 janvier au 1^{er} février, puis du 10 au 12 mars, puis du 31 mars au 2 avril. Les bouffées de chaleur sont réapparues. La malade se plaint d'une douleur dans la région sus-ombilicale médiane, de fatigue et de quelques pertes blanches.

Le 28 septembre 1936 : Aménorrhée en mai et en juin. En juillet, règles du 5 au 10; en août, rien; mais depuis le 12 septembre des métrorragies sont apparues avec des caillots noirâtres. La malade est mise à la D. I. T.

Novembre 1936 : la D. I. T. avait arrêté les pertes. Depuis ce traitement qu'elle continue, règles normales.

Le 16 mars 1937 : bouffées de chaleur nombreuses, le corps thyroïde un peu augmenté de volume; pouls à 90. Règles normales. Continuer la D. I. T.

Revue en avril : Règles normales, les bouffées de chaleur ont diminué.

OBSERVATION N° 8.

Mme Constance Gil..., 43 ans, couturière.

Consulte le 30 décembre 1936 pour des troubles de règles depuis plus d'un an.

Depuis septembre 1936, la malade perd tous les jours abondamment, avec caillots. Pas d'antécédents.

A l'examen : rétroversion, utérus un peu gros.

Lipiodol fait en janvier : métropathie.

Biopsie utérine : hyperplasie kystique. Pas de muqueuse déciduiforme.

Surcharge folliculinique.

Traitement à la D. I. T.

Février 1937 : Ne perd plus depuis la D. I. T.; masse dans le cul-de-sac antérieur.

Continuer la D. I. T.

Revue en mai 1937 : Aménorrhée du mois de mars. Le 22 avril, la malade commence à perdre, mais aussitôt elle prend la D. I. T., 10 cgr pendant 10 jours, qui arrêtent les pertes. La malade se trouve très bien et il lui semble qu'elle grossit.

1^{er} juillet 1937 : La malade se trouve très bien, règles normales en durée et en date depuis la D.I.T.

Revue encore en novembre et décembre avec amélioration persistante depuis la D.I.T.

OBSERVATION N° 9.

Mme Alice Wilh..., 43 ans, sans profession.

Novembre 1934 : Vient consulter pour troubles des règles : ménorragies.

Jusqu'au mois de mars 1934, règles normales, régulières, durant 8 jours. En avril et en juin, les pertes durent un mois.

En juillet, août et septembre, règles normales. En octobre, pertes tout le mois jusqu'au moment où elle vient consulter. Par ailleurs, des bouffées de chaleur, 3 à 4 par jour, sont apparues depuis le mois d'avril.

Traitement : Insuline 10 × 10 unités.

La malade revient quelque temps après, avec des pertes qui persistent malgré le traitement à l'insuline. On prescrit une série de piqûres d'hormone lutéinique.

La malade revient encore en janvier, ses hémorragies ont diminué d'abondance mais persistent toujours. On continue le même traitement.

Un lipiodol est fait et montre une muqueuse utérine frangée ; une hyperplasie de la muqueuse.

Pendant un an, on revoit la malade à deux reprises, en

juillet et en mai 1936, ayant présenté à plusieurs reprises de l'aménorrhée, des bouffées de chaleur.

Le 16 août 1936, la malade revient ayant une perte qui dure depuis un mois et demi, l'examen se montrant toujours négatif on essaie le traitement à la D. I. T.

La malade revient encore en décembre 1936 et en février 1937, ayant eu ses règles normales jusqu'en décembre et les bouffées de chaleur ayant légèrement diminué. Ses hémorragies avaient cessé presque aussitôt après le traitement à la D. I. T., qu'elle a continué à suivre le mois suivant.

OBSERVATION N° 10.

Mme Léona Rat..., 39 ans, sans profession.

Consulte pour la première fois dans le service le 9 juin 1936, pour : Ménorragies, apparues depuis 1930. Règles très abondantes avec caillots; véritables hémorragies pendant 9 jours; sang très noir; obligeant la malade à s'aliter. Quelques petites métrorragies de temps en temps, pas de perte de sang aux rapports. Par ailleurs : pollakyurie nocturne (5 à 6 mictions), asthénie.

Mari traité pour syphilis.

D. R. du 25 mai au 5 juin.

Examen par M. le Prof. Mocquot : Gros col ulcéré; utérus normal au point de vue volume; mobile, mais mobilisation un peu douloureuse; cul-de-sacs souples.

Traitement : D.I.T.

25 juin 1936 : D. R. 20 au 24 juin, en avance de 3 jours; n'est plus aussi fatiguée. Continuer la D. I. T.

On revoit la malade un an après : le 3 novembre 1937, pour des hémorragies qu'elle a eues du 20 au 31 octobre; avant ces hémorragies et depuis : pertes rosées continuelle-

ment. Elle avait pris deux tubes de D. I. T. sans aucun résultat. Douleurs du bas-ventre à type de pesanteur apparues depuis environ 4 mois.

A l'examen, col un peu irrégulier, mou, entr-ouvert. Corps très augmenté de volume, irrégulier, de consistance inégale, dur au niveau de la corne droite où l'on croit percevoir un noyau. Vu l'augmentation très rapide de cette masse, on décide l'intervention, au cours de laquelle on découvre un néoplasme utérin.

Nous avons voulu ajouter aux autres observations, celle-ci où la diiodotyrosine n'a eu aucune action. Quelques mois après, on se trouvait en présence d'un néo-utérin ayant beaucoup évolué en peu de temps. Ceci nous porterait à croire, comme dit M. SEGOND, que l'échec du traitement, sous un laps de temps relativement court, doit nous faire pousser nos investigations plus avant, une lésion organique ayant pu passer inaperçue.

Il est à noter que le Dr PALMER, ayant fait systématiquement dans tous les cas de métrorragies une biopsie intra-utérine, a toujours trouvé un état folliculinique. Dans certains cas, le corps thyroïde était augmenté de volume.

En Allemagne et à Vienne, la diiodotyrosine a été employée aussi avec succès dans les métropathies hémorragiques. Cependant la plupart de ces médecins l'utilisent encore fréquemment dans les troubles du retour d'âge, que nous allons voir.

2°) BOUFFÉES DE CHALEUR — TACHYCARDIES — TROUBLES PSYCHIQUES. — Après extinction de la fonction ovarienne soit naturelle, à la ménopause, soit artificielle par castration, il y a souvent apparition de tous les troubles sus-énoncés, et

qui semblent dûs, d'après LOESER, à une répercussion sur les glandes thyroïde et hypophyse.

La thyroïde, pour lui, serait en hyperactivité et en ce cas ladiiodotyrosine pourrait se montrer efficace dans tous ces troubles. En appui de ces hypothèses, LOESER donne les expériences suivantes : Sur des cobayes femelles, il fait l'ablation des glandes génitales et obtient une transformation histologique caractéristique de la thyroïde : épithélium haut, résorption de la colloïde exactement ce que ABELIN obtenait dans son hyperthyroïdie expérimentale après ingestion quotidienne de thyroxine). Puis LOESER prend des cobayes femelles castrées de 200 à 300 gr. Le 2^e jour après l'opération, il commence le traitement par la diiodotyrosine. La dose pour chaque animal, par jour, per os, était de vingt-cinq milligrammes de cette préparation dans une solution de sucre de 10 % (avec une pipette à compte-gouttes). La durée de l'expérience était toujours de 18 à 19 jours. Ce temps pris parce que des recherches antérieures démontraient que les modifications histologiques de la glande thyroïde après l'ablation des glandes génitales étaient déjà apparentes dès la 3^e semaine. Après ce temps d'épreuve, les animaux étaient sacrifiés et les thyroïdes examinées histologiquement. La différence de l'image histologique était évidente : la hauteur presque identique des vésicules de la glande ; les lumières presque entièrement remplies de la colloïde homogène teintées avec de l'éosine rouge vif ; follicules avec épithélium plat presque du caractère de l'endothélium.

Ce résultat montrait indubitablement que la diiodotyrosine supprimait l'hyperactivation de la glande thyroïde observée après ablation des glandes génitales et la mettait dans un état de repos.

Mais LOESER ne s'arrête pas là. Il va jusqu'à démontrer que ces modifications histologiques de la glande thyroïde ne sont que la conséquence d'un déséquilibre qui tient sous sa dépendance la thyroïde, cet organe étant l'hypophyse. Pour prouver ceci, il fait la recherche quantitative de la sécrétion thyroïdienne (c'est-à-dire agissant sur la thyroïde) du lobe antérieur de l'hypophyse chez des animaux castrés, comparativement aux témoins non castrés. Il trouve une nette augmentation chez les premiers. Cette sécrétion est arrêtée par la diiodotyrosine. LOESER conclut que le point d'action de la diiodotyrosine est l'hypophyse, celle-ci tenant sous sa dépendance la thyroïde. Il donne ainsi les raisons expérimentales du succès qu'il obtenait dans le traitement des troubles de la ménopause (notamment des bouffées de chaleur) par la diiodotyrosine.

SEHRT confirme cliniquement les travaux expérimentaux de LOESER. Il pense qu'il s'agit dans cette manifestation qu'est la congestion de la ménopause, d'une décharge de thyroxine d'un corps thyroïde fatigué par le surcroît de travail dû à la déficience ovarienne. Ce serait un tableau de Basedow temporaire : accès congestifs, anxiété, tremblement, tachycardie, sueurs profuses.

SEHRT, essayant de trouver un moyen plus pratique de suivre les progrès de la maladie de Basedow et de son traitement par la diiodotyrosine dans sa clientèle de ville, sans avoir recours au métabolisme de base, fait différents examens chez ses malades et il observe une diminution du temps de coagulation. La durée de la coagulation sanguine serait augmentée par la diiodotyrosine. D'autre part, un examen du sang chez des femmes présentant des bouffées de chaleur à la ménopause, montre une diminution du temps de coagulation si l'on

xamen est fait pendant l'accès congestif, une lymphocytose et une éosinophilie marquée, de 9 à 21 %, suivant que l'accès est sec ou avec sueurs, si cette recherche est faite immédiatement avant, pendant et aussitôt après.

SEHRT a toujours remarqué une action favorable de la diiodotyrosine sur tous ces troubles et si, dit-il, les bouffées de chaleur ne disparaissaient pas complètement, du moins sont-elles très atténuées et les malades éprouvent une sensation de bien-être.

À l'hôpital Broca, pour ces troubles de ménopause naturelle ou artificielle, nous n'avons pas eu souvent l'occasion de donner de la diiodotyrosine, sous la direction de M. le Dr PALMER, d'autres traitements se montrant plus efficaces dans ces cas : Benzo-Gynoestryl, Testostérone, etc...

Nous rapportons ici seulement deux observations :

OBSERVATION N° 1

Mme Marguerite Mad..., 52 ans, modiste, septembre 1937.

Vient consulter pour :

1° des fortes hémorragies qui datent du début du mois de septembre, après des périodes d'aménorrhée de 4 à 5 mois, à deux ou trois reprises.

2° Une augmentation du volume de la base du cou.

3° Bouffées de chaleur, changement de caractère, irritabilité.

Examen : Pouls à 90, T.A. : 18-10.

Adénome de l'isthme thyroïdien. Métabolisme de Base : + 32 %.

Traitement : D.I.T.

Novembre 37 : Les hémorragies arrêtées deux jours

après traitement par la D.I.T. ne se sont plus reproduites. Il n'y a plus de bouffées de chaleur. Moins d'irritabilité. Pas d'action sur l'adénome qu'on décide d'opérer.

OBSERVATION N° 2

Mme Andrée Ni..., 29 ans.

Malade opérée trois fois :

En février 35 : appendicectomie et ablation d'un ovaire (pour pertes blanches et douleurs).

8 juin 35 : Hystérectomie totale pour néo du col ; greffes ovariennes.

Février 36 : ablation d'une greffe qui est très douloureuse.

Par la suite apparaissent : des bouffées de chaleur très nombreuses et des palpitations. Amaigrissement de 28 kgs de juin 35 à juillet 37 où elle revint consulter.

A l'examen : nervosisme très accentué, l'examen génital est normal.

Traitement : D.I.T. pendant deux mois consécutifs.

Revenue en septembre : la malade se sent très améliorée dans ses bouffées de chaleur qui ont beaucoup diminué mais se plaint de sa nervosité très marquée. Par la suite, la malade est mise à la testostérone ne permettant plus de constater l'efficacité de la D.I.T.

Nous terminons en disant que la diiodotyrosine donnée à cette période de la vie génitale, si elle ne donne pas toujours des résultats tangibles du moins elle améliore l'état psychique des malades.

3°) SÉCRÉTION LACTÉE. — MASTOPATHIES. — Dernièrement, FAUVET a pu obtenir par l'extrait ovarien et extrait du lobe antérieur de l'hypophyse un développement important

des mamelles chez des animaux en dehors de la lactation. Puis la sécrétion lactée par injection d'extrait de lobe postérieur de l'hypophyse.

DIETEL, chez des accouchées réussit à augmenter la sécrétion lactée par administration de post-hypophyse.

D'autre part, se basant sur le fait que par l'action de la thyroxine on peut arrêter la sécrétion lactée, et que chez les femmes atteintes de la maladie de Basedow les troubles s'améliorent pendant la grossesse, ce qui correspondrait à une régression de l'hormone thyroïdienne, KUSTNER suppose relativement à la lactation un antagonisme entre l'action du corps thyroïde et le lobe postérieur de l'hypophyse. D'après lui en freinant la fonction thyroïdienne par des substances antithyroïdiennes telles que le thyronormon et diiodotyrosine, on arrive à augmenter d'une façon notable la sécrétion lactée des accouchées. Et en effet après administration de diiodotyrosine, une augmentation de lait s'est manifestée dans les 24 heures.

VOLZ combine les deux méthodes de DIETEL et KUSTNER. Il donne aux accouchées de l'extrait de post-hypophyse et trois fois deux tablettes de diiodotyrosine par jour. Il a toujours observé une augmentation du lait chez des femmes ayant peu de sécrétion lactée, le lendemain de l'administration du Pitnglandol (spécialité allemande à base de post-hypophyse) et de la diiodotyrosine même chez des femmes qui n'avaient pas pu allaiter du tout à des accouchements antérieurs. Le résultat serait durable et on pourrait arrêter le traitement sans craindre une diminution de la sécrétion lactée.

MASTOPATHIES

Nous croyons pouvoir rapprocher de cette action de la diiodotyrosine sur la sécrétion mammaire, dont nous n'avons pas d'observations à rappeler, un effet très fréquemment remarqué de ce médicament sur certaines mastopathies, sans en vouloir expliquer le mécanisme, dans le seul but d'avoir une classification de notre travail plus simple.

Ce sont des malades qui, soit qu'en parlant de troubles des règles se plaignent aussi de douleurs mammaires correspondant à la veille, au moment ou à l'intervalle des périodes menstruelles, soit qu'elles viennent consulter spécialement pour une sensation douloureuse de leurs seins qui leur semblent augmenter de volume, plus pesants, avec parfois des nodosités qui les inquiètent. Après avoir écarté le diagnostic d'un néo du sein, ces malades sont mises à la diiodotyrosine.

La plupart du temps sans qu'il y ait toujours une aussi importante modification de l'examen physique mammaire, il y a souvent une atténuation des éléments : douleur, congestion et pesanteur. Cette action n'est ni persistante ni absolument constante. La biopsie quand elle a pu être faite dans les noyaux kystiques, ne donnait qu'une infiltration graisseuse. D'autre part il n'y avait pas toujours d'écoulement du mamelon. Nous reproduisons les observations suivantes :

OBSERVATION N° 1

Mme Georgette Fo..., 33 ans.

Vient consulter le 25 juin 1937 pour : hémorragie mammaire du sein gauche.

Caractères des règles :

Réglée à 15 ans $\frac{1}{2}$; règles régulières au début (tous les

trente jours) sont depuis 3 ans en retard de 8 jours environ. Ont toujours été très abondantes, durant 8 ou 10 jours avec maximum les 6 premiers jours ; douleur les 8 jours précédant les règles, cessant aussitôt après l'hémorragie. Ces douleurs du bas-ventre s'accompagnent de *congestion et douleurs mammaires*.

Depuis octobre 1936 : entre les règles : hydorrhée abondante teintée de rose, obligeant la malade à se garnir continuellement.

Seins.

Depuis 15 jours seulement (10 juin) : seins augmentent de volume, sont pesants et douloureux. Pendant 8 jours, léger écoulement très brunâtre du sein gauche, provoqué par la pression du mamelon. Cet écoulement s'est reproduit à nouveau.

D. R. 15 au 23 juin. Jumeaux il y a 12 ans, nourris au sein 5 mois. Pas de F. C.

4 Lipiodols faits le 24 juin, c'est-à-dire immédiatement après les règles, montrent une muqueuse anormalement hyperplasique.

Examen par M. le Dr Palmer, le 25 juin 1937. Examen mammaire : mamelon saillant, tubercules de Montgomery. S. gauche : au-dessus et en dedans du mamelon, un placard avec nodosités sensibles par la pression. Pas d'écoulement, S. droit : quelque nodosités sous le mamelon.

Examen génital : Utérus volumineux en rétroversion. Gros col. Lugol normal.

Biopsie : La curette ramène des débris de muqueuse assez épais.

Traitement : D. I. T. 0,20 par jour pendant 10 jours.

Le 6 juillet 1937 : Examen par M. le Prof. Mocquot, les seins sont très améliorés, il n'y a plus d'écoulement. Les pertes rosées, en dehors des règles, persistent.

L'examen génital montre une importante métrite, écoulement puriforme, gros utérus rétrofléchi et fixé. Pas de lésion annexielle.

Traitement : Injections, suppositoires et continuer la D. I. T.

Le 16 novembre 1937 : La malade n'a plus présenté au niveau des seins rien d'anormal : ni écoulement, ni gonflement douloureux.

Hospitalisation pour sa rétroflexion.

OBSERVATION N° 2.

Mme Marguerite Cre..., 30 ans, 8 novembre 1937.

Malade venue consulter parce que depuis deux ou trois mois elle a une sensibilité particulière des seins, surtout du côté gauche apparaissant immédiatement après les règles et durant 15 jours. Par ailleurs pertes jaunâtres n'empesant pas le linge, très abondantes surtout après les règles et malodores. Prurit vulvaire. D.R. du 20 au 25 octobre.

Examen par M. le Dr. Palmer :

Du côté des seins : grains de plomb dans le sein gauche. Lobule axillaire turgescent dans le sein droit.

Examen génital : Vaginite granuleuse, recherche de trichomonas très abondants.

Traitement : gynoplix et diiodotyrosine, une cure actuellement et une cure après les règles.

Le 29 novembre 1937, la malade signale que depuis le traitement par la diiodotyrosine ses règles ne sont plus accompagnées de douleurs dans les seins. Pertes moins abondantes.

Il n'y a plus de prurit. A l'examen, il n'existe plus que le lobule axillaire du sein droit mais qui a diminué de volume.

Décembre 1937 : L'amélioration persiste du côté des seins.

OBSERVATION N° 3

Mme Marie Bouc..., 44 ans, 29 avril 1936.

Vient pour douleurs des seins surtout à gauche, depuis le mois de janvier.

Opérée le 8 mars 1936 d'hystérectomie sub-totale ; (fibrome, appendicite).

Examen par M. le Dr. Palmer :

Il existe dans les seins de gros placards et grains de plomb caractéristiques de la maladie de Reclus.

Traitement : la D.I.T.

19 juin 1936 : la malade a pris de la D.I.T. : ses seins sont moins douloureux. Les jambes gonflent le soir.

A l'*examen* : légère amélioration.

Traitement : continuer la D.I.T. « Proveinase ».

6 novembre 1936 : La malade n'a pas continué la D.I.T. les seins ont augmenté de volume surtout le gauche, très douloureux.

Biopsie faite dans un placard du sein gauche : tissu graisseux sans épithélium glandulaire.

Traitement : Benzo-gynoestryl 5.

18 décembre : Ne souffre plus autant depuis le Benzo.

Traitement : refaire 5 Benzo.

25 janvier 1937 : La deuxième cure de Benzo-gynoestryl n'a pas fait d'effet. A l'examen deux gros placards sont apparus.

Traitement : 3 tablettes D.I.T. par jour.

En février, mars : grosse amélioration par la D.I.T.

A l'*examen* on sent à peine quelques zones un peu granuleuses.

En septembre 1937 la malade revient pour ce gonflement réapparu depuis 15 jours. Elle avait cessé la D.I.T. depuis le mois de mai. A l'*examen* légère induration de quelques lobes.

Traitement : 3 D.I.T. par jour.

Amélioration en octobre et novembre après quoi, la malade ne vient plus.

OBSERVATION N° 4

Mme Marthe Ble..., 33 ans, sans profession.

Consulte le 21 juin 1937, pour hémorragies.

Polype, dont on fait l'ablation.

Revient le 6 juillet pour des seins douloureux les 8 jours précédant les règles.

Ceci depuis un an, plus marqué depuis deux mois.

Examen : au sein droit lobule axillaire augmenté de volume ; au sein gauche placard dans le quadrant supéro-interne.

Examen génital : annexe droite un peu sensible. Utérus congestionné. Biopsie I. U. : état folliculino-lutéinique typique (D.R. du 26 au 29 juin).

Traitement : D.I.T.

27 août 1937 : Les seins sont moins douloureux depuis le traitement. Pas de douleurs avant les règles qui ont eu lieu du 16 au 18 août :

OBSERVATION N° 5

Mme Jeanne Mar..., 46 ans, le 10 juin 1937.

Consulte pour petite métrorragie et congestion mammaire douloureuse avant les règles.

Malade présentant une maladie de Reclus.

Opérée le 11 juillet 1933 à Cochin, pour maladie kystique des deux seins datant de plusieurs années. A gauche dans le quadrant supéro-externe est apparue une tumeur plus dure que le reste du sein, vaguement arrondie et assez mal limitée, un peu sensible à la palpation. Pas d'adhérences à la peau ni au plan profond. Pas de rétraction du mamelon, pas de ganglions.

Incision exploratrice. Il s'agit d'un assez gros kyste (œuf de pigeon) à contenu blanchâtre, à parois lisses formant corps avec la glande. Extirpation large de la poche avec le tissu mammaire avoisinant. Résection partielle du sein.

Le 10 juin 1937, les petites métrorragies sont commencées au mois de février : apparition 5 à 6 jours après les règles d'une petite perte sanguine ne se renouvelant pas. Depuis cette époque, après chaque menstruation, apparition de ces mêmes pertes. Cette fois-ci la malade s'inquiète car les pertes se sont renouvelées à quatre ou cinq reprises.

La poussée de congestion mammaire date de longtemps. Elle précède toujours les règles mais tous les deux mois.

Examen génital par M. le Dr. Palmer : col normal ; corps utérin petit, ovaire droit plus gros que le gauche.

Seins : nombreuses granulations aux deux seins. Un petit kyste mammaire gauche qu'on ponctionne : liquide trouble, opalescent, dépôt de paillettes d'apparence cholestérinique.

Traitement : mise à la D.I.T.

2 août 1937 : Pendant tout le mois de juillet pas d'hémorragie utérine. La malade accuse une amélioration de la douleur, de la tension et de la pesanteur des seins, amélioration qui persiste encore en novembre.

A l'examen les seins sont moins tendus.

OBSERVATION N° 6

Mme Lucienne Qui..., 36 ans, lingère, 20 mars 1935.

Vient consulter pour : tumeur de la partie inférieure du sein droit.

Début il y a deux mois. Etat identique à l'état initial (gros-seur d'une petite noix). Légèrement douloureuse, mais davan-tage au moment des règles (période prémenstruelle).

Etat général satisfaisant.

Règles peu abondantes, mais régulières. D.R. 19 mars.

Examen : Appareil génital : normal.

Seins : à la palpation on remarque dans le quadrant su-péro-externe du sein droit une petite masse du volume d'une petite noix avec quelques éléments granuleux qui l'entourent.

Traitement : D.I.T.

29 avril : Douleurs des seins sans changement.

Traitement : continuer la D.I.T.

27 mai : Règles toujours peu abondantes. Seins moins douloureux. A l'examen diminution légère du volume des kys-tes.

Traitement : continuer la D.I.T.

27 juin : D.R. 11 au 12 juin. Pas de douleurs des seins comme d'habitude. A l'examen diminution du volume des masses kystiques.

Continuer le *traitement* : 2 comprimés de 0,10 gr. de D. I.T. par jour pendant dix jours chaque mois.

30 septembre : Règles toujours peu abondantes mais ré-gulières. Les granulations kystiques ont presque disparu ; la masse va en diminuant de volume.

Traitement : continuer la D.I.T.

16 décembre : Seins continuent à être indolores au mo-

ment des règles. Disparition complète des granulations du sein. La petite masse a encore diminué de volume.

Janvier 1936 : La petite masse est très peu perceptible.

Traitement : 1 comprimé de D.I.T. par jour.

La malade revient un an après en juin 1937. Elle a pris pour la dernière fois la D.I.T. en février 1936. A l'*examen* la masse n'est que très difficilement perceptible.

(Observations de M. le Dr. MORICARD.)

Remarquons, en passant, que cette action de la D.I.T. sur les engorgements mammaires ne nous semble pas spécifique. Puisque l'on observe aussi une amélioration par d'autres substances tel l'acétate de testosterone dont DEMAREST a publié, il n'y a pas longtemps, quelques observations et même si on remonte plus loin M. SCHWARTZ préconisait dans ces cas un enveloppement compressif et obtenait à peu près les mêmes résultats.

4°) EFFETS SUR LA COAGULATION. — SOINS POST-OPÉRATOIRES. — En faisant l'étude de la coagulabilité sanguine chez les basedowiennes, SEHRT a constaté chez elles une diminution du temps de coagulation ; le caillot commencerait à se former à 3 minutes pour se terminer à 6. Par la D.I.T. il obtenait un allongement du temps de coagulation.

Basé sur ce principe le Dr. J. COURTOIS, accoucheur à l'hôpital St-Germain-en-Laye recommande dans les soins post-opératoires obstétricaux ou autres, de donner de la D.I.T. pour augmenter le temps de coagulation et éviter ainsi les thromboses et les embolies.

III. —DIIODOTYROSINE

EMPLOYÉE COMME VECTEUR D'IODE

Nous ne ferons que passer sur l'utilisation de la D.I.T. comme thérapeutique iodée, telle qu'elle est pratiquée en Allemagne : dans les affections syphilitiques, sclérose, etc..

EDELMANN a obtenu de bons résultats :

1°) Dans les affections rhumatismales provoquées par des troubles endocriniens, comme on les rencontre dans le complexe symptomatique décrit par PINELES (douleurs dites Harnsaûre Schmerzen), dans la dysfonction pluriglandulaire douloureuse décrite par EDELMANN.

2°) Hypertension chez des arterio-scléreuses :

Hypotension obtenue après le traitement par la diiodotyrosine par GOLDHAMMER et LAZLO qui serait intéressante en gynécologie chez des femmes hypertendues, après la ménopause. Ce serait une hypotension passagère si le traitement n'était pas prolongé.

Mode d'administration de la Diiodotyrosine et son élimination

MODE D'ADMINISTRATION :

Les meilleurs cliniciens, partisans de la diiodotyrosine ou de ses équivalents étrangers, « iodo-gorgone », nous recommandent de la donner de la façon suivante :

1 à 3 comprimés de 0,10 gr. par jour en plusieurs prises. La plupart du temps l'on ordonne : par 0,20 gr pris en deux fois pendant une à trois semaines (dans les hémorragies, les 10 à 15 jours précédant les règles).

Tous sont d'accord pour parler : d'un repos mensuel d'au moins une semaine, un traitement intermittent ; trop prolongé et non interrompu il peut exercer une action opposée à celle que l'on cherche. En traitant la maladie de Basedow de cette façon il y a eu des cas où un myxœdème est apparu.

D'autre part si la diiodotyrosine agit rapidement (et nous l'avons vu dans les cas de métrorragies où un arrêt est observé le 2^e ou 3^e jour du flux sanguin) son action n'est pas prolongée. D'où l'intérêt si l'on veut arriver à un résultat définitif de continuer le traitement de la diiodotyrosine pendant plusieurs mois consécutifs.

ELIMINATION DE LA DIIODOTYROSINE :

Il était intéressant pour se rendre compte du temps d'action de la diiodotyrosine de connaître le schéma de son élimi-

nation. Nous rappelons les intéressants travaux expérimentaux de ELMER et RYCHLIK sur l'excrétion comparative de l'iode par l'urine, après ingestion d'iode minéral, de thyroxine et de diiodotyrosine :

1°) *après ingestion de 1300 γ d'iode sous forme de KI* : l'élimination de l'iode au cours des 6 premières heures atteint 23 % et après 24 heures elle atteint 31 %.

Aucune différence marquée dans les éliminatoires de l'iode après ingestion ou injection intra-veineuse de KI (expliquée par une très rapide résorption de l'iode du tube digestif dans la circulation).

2°) *après ingestion de thyroxine* sous forme pure, cristallisée, per os : on a, en 24 heures, une élimination de 6 %. Sous forme alcaline (en solution), on a, en 24 heures, une élimination de 14 %. La cause de cette différence est due à l'insolubilité dans l'eau qui caractérise la thyroxine dans sa forme pure. Il n'y a pas de différence dans les éliminations après ingestion sous forme alcaline ou l'injection intra-veineuse de la même forme de thyroxine.

3°) *l'excrétion de l'iode après ingestion de diiodotyrosine*, administrée en solution acide, la poudre microcristalline (ROCHE) donne au cours des 6 premières heures 9 %; en 24 heures 24 %.

En conclusion, on peut dire que l'excrétion de l'iode sous forme de thyroxine ou de diiodotyrosine est plus lente et plus faible que celle de l'iode du iodure de potassium au cours des premières heures. Dans les heures suivantes, l'élimination est plus retardée. Ce qui démontre que l'action de la diiodotyrosine est plus prolongée.

Intolérance

La diiodotyrosine semble être très bien supportée par l'organisme. Même dans certains cas où des malades avaient pris journellement 4 ou 5 comprimés, nous n'avons pas entendu parler d'aucun trouble.

De même, là où elle occupe une grande place dans l'arsenal thérapeutique, la diiodotyrosine ne semble pas s'être montrée nocive. Excepté, bien entendu, et, comme nous l'avons déjà signalé, lorsqu'elle est prise de façon prolongée et continue, l'on peut observer des symptômes d'insuffisance thyroïdienne pouvant aller jusqu'au myxœdème.

C'est pour cette raison qu'il nous paraît ne pas devoir imputer à la diiodotyrosine l'apparition d'une éruption boutonneuse de l'épiderme ou de certains troubles gastriques observés chez 2 malades différentes et pour lesquelles le traitement a été suspendu. Nous pensons qu'il s'agit d'une simple coïncidence, puisque nous ne les avons pas remarqués ailleurs.

Disons enfin qu'il n'y a pas d'accoutumance pour ce médicament.

Conclusion

- 1°) La diiodotyrosine a une action certaine dans les états hyperthyroïdiens. Certains cliniciens la préfèrent au lugol.
- 2°) Elle a souvent une action favorable dans les syndromes gynécologiques associés à une hyperthyroïdie. Nous apportons des observations de ménorragies et de dyspareunie améliorées ou guéries au cours ou à la suite d'un traitement par la diiodotyrosine.
- 3°) Elle a une action nette, mais pas toujours immédiate ni toujours durable, dans les meno-métrorragies pré-ménopausiques où elle peut toujours être essayée, quand une exploration complète a éliminé entièrement la possibilité d'un néoplasme intra-utérin.
- 4°) Elle a également été proposée dans une série d'autres circonstances : insuffisance lactée, bouffées de chaleur, troubles subjectifs ménopausiques; certains rhumatismes endocriniens; certaines hypertensions de la ménopause, certaines mastoses (après avoir éliminé toute possibilité de cancer), enfin pour diminuer la coagulabilité sanguine après les opérations gynécologiques.
- 5°) Comme dans ces diverses indications l'action n'est pas constante et que d'autre part la plupart des cas sont susceptibles de guérison spontanée, il est impossible d'affirmer qu'ils ont été guéris par la diiodotyrosine. Mais comme l'emploi de celle-ci est facile et inoffensif, il est souvent logique de commencer par lui.

Vu, le Doyen : TIFFENEAU.

Vu, le Président : MOCQUOT

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

ROUSSY.

Bibliographie

- Guy LAROCHE et KLOTZ. — La diiodotyrosine; son emploi dans la maladie de Basedow. (*Presse médicale* 1934, Juin 955-957).
- TURPAULT. — Traitement médical des hémorragies génitales en dehors de la grossesse et des tumeurs. (4^e Congrès Français de Gynécologie. Salies-de-Béarn, 8-9-10 juin 1935, in *Revue Française de Gynécologie et d'Obstétrique* (Paris) 1935, n° 6, juin, p. 473 à 528).
- K. VOLZ. — Beitrag zur hormonalen Therapie zwecks steigerung der Bilchsekretion, in *Zentralbl. F. Gynakol*, 1935, N° 35, S. 2061-2062.
- E. SEHRT. — Neure Feststellungen bei der Basedowschen krankheit und den Klimakterischen Beschwerden des Weibes sowie über die Behandlung beider Zustände mit Diiodotyrosine, in *Bedzinische klinik* (Berlin), 1935, N° 48.
- SAINTON et H.SIMONNET. — Recherches expérimentales sur l'action de la di-iodotyrosine. (Comptes rendus de la soc. de Biol. 112; 773-775 Mars 3, 1935).
- SAINTON, F. KAYSER et E. ANSHEL. — Etude de l'élimination de l'iode après ingestion de di-iodotyrosine. (C.R. des séances de la soc. de Biol. tome VXX, N° 3, 1934).
- A. LOESERS. — Thyroid and ovary experimental basis, for

- use of diiodotyrosine in climateric disorders. (*Klin. Wochens.* 14; 4-6 janvier 1935).
- FELDMANS. — Nouvelles méthodes de traitement des états thyroïdiques. Diiodotyrosine (*Bolska gaz. Lekars.* 17 fév. 1935).
- A. EDELMAN. — Ueber erfolgreiche verwendung des diiodotyrosine bei manchen inneren erkrankungen (*Wien. Klin. Wochens* 48; 15-18 ;déc. 1935).
- S. GOLDHAMMER et D. LASZO. — Klinische beitrage zur frage der the rapeutischen wirksamkeit des diiodotyrosine (*Med. Klin.* 31; 1463 1464; 8-11-35).
- GOUX. — Contribution à l'étude du traitement par la diiodotyrosine (*Thèse de Bordeaux*, 1935-36).
- VILA. — Toxicité de la diiodotyrosine (*Klin. Wochens*, N° 49, 5-12-36).
- S. HUARD et PALMER. — La gynécologie en 1935, in *Paris Médical* 1935, n° 51 21 décembre, p. 508.
- H. PENAU, L. BLANCHARD et H. SIMONNET. — Les glandes à sécrétion interne : la thyroïde. *Presses Universitaires de France*, Paris 1932.
- COMERMA. — *Thèse* Paris 1934.
- H. KUSTNER. — Augmentation de la sécrétion lactée par des substances protectrices antithyroïdiennes. (*Münch Med. Wochenschrift* T. LXXXI, N° 33, 17 août 1934.) et Gynécologie et Obstétrique (Masson ed. Paris) 1936, Tome 34 N° 1, juillet p. 81.
- R. SEGOND. — *Du traitement des hémorragies de la ménopause* par la diiodotyrosine (Travail du service du Dr. L. Bazy), in *Gaz. Méd. de France et des Pays de Langue Fran.* (Paris), 1935 N° 1, janv. p. 12-14,

et Société de gynécologie et d'Obstétrique de Paris, 3 décembre 1934.

J. COURTOIS. — Quelques considérations à propos de 104 césariennes abdominales et, plus spécialement, de 80 sésariennes basses supra-symphysaires. In *La Science Médicale pratique* (Paris), 1936, N° 11, juin, p. 354-356.

A. HOROVITZ. — Résultats du traitement médicamenteux de la maladie de Basedow. in : Thèse de la Faculté de Médecine de Strasbourg 1934.

I. ABELIN et A. CHOENENBERGER. — Antagonistic action of diiodotyrosine and thyroxine, and orle of diet in hyperthyroidism. (*Zeitsch. f. d. ges. exper. med.* 88; 528-542; 1935).

A. CANZANELLI et D. RAPPORT. — Comparative effect upon metabolism of intra-venously injected tyrosine, diiodothyrosine and thyroxine (*Am. J. Physiol.* 279-287. Fév. 1933).

G.-S. CARTER. — Iodine compounds and fertilisation, effects of thyroxine and des-iodo-thyroxine on oxygen consumption of sperm of rabbit (*J. Exper. Biol.* 9; 378-388 oct. 1932).

A.- W. ELMER. — Action of diiodotyrosine and of inorganic iodine, on experimental hyperthyroidism provoked by thyrotropic hormone, *Polska gaz. lek.* 13; 331-333, 29 avril 1934.

A.-W. ELMER et W. RYCHLIK. — Recherches comparatives sur l'excrétion d'iode par l'urine après ingestion d'iode minéral, de thyroxine et de diiodotyrosine.

(Comptes rendus de la société de Biol. 115; 1719-1722, 1934).

M. SUBREVILLE. — Le traitement de la maladie de Basedow et des états hyperthyroïdiens par la diiodotyrosine. in Thèse de la Faculté de Médecine de Toulouse, 1936.

Mode d'administration de la Diiodotyrosine et son élimination

MODE D'ADMINISTRATION :

Les meilleurs cliniciens, partisans de la diiodotyrosine ou de ses équivalents étrangers, « iodo-gorgone », nous recommandent de la donner de la façon suivante :

1 à 3 comprimés de 0,10 gr. par jour en plusieurs prises. La plupart du temps l'on ordonne : par 0,20 gr pris en deux fois pendant une à trois semaines (dans les hémorragies, les 10 à 15 jours précédant les règles).

Tous sont d'accord pour parler : d'un repos mensuel d'au moins une semaine, un traitement intermittent ; trop prolongé et non interrompu il peut exercer une action opposée à celle que l'on cherche. En traitant la maladie de Basedow de cette façon il y a eu des cas où un myxœdème est apparu.

D'autre part si la diiodotyrosine agit rapidement (et nous l'avons vu dans les cas de métrorragies où un arrêt est observé le 2^e ou 3^e jour du flux sanguin) son action n'est pas prolongée. D'où l'intérêt si l'on veut arriver à un résultat définitif de continuer le traitement de la diiodotyrosine pendant plusieurs mois consécutifs.

ELIMINATION DE LA DIIODOTYROSINE :

Il était intéressant pour se rendre compte du temps d'action de la diiodotyrosine de connaître le schéma de son élimi-

nation. Nous rappelons les intéressants travaux expérimentaux de ELMER et RYCHLIK sur l'excrétion comparative de l'iode par l'urine, après ingestion d'iode minéral, de thyroxine et de diiodotyrosine :

1°) après ingestion de 1300 ; d'iode sous forme de KI . l'élimination de l'iode au cours des 6 premières heures atteint 23 % et après 24 heures elle atteint 31 %.

Aucune différence marquée dans les éliminatoires de l'iode après ingestion ou injection intra-veineuse de KI (expliquée par une très rapide résorption de l'iode du tube digestif dans la circulation).

2°) après ingestion de thyroxine sous forme pure, cristallisée, per os : on a, en 24 heures, une élimination de 6 %. Sous forme alcaline (en solution), on a, en 24 heures, une élimination de 14 %. La cause de cette différence est due à l'insolubilité dans l'eau qui caractérise la thyroxine dans sa forme pure. Il n'y a pas de différence dans les éliminations après ingestion sous forme alcaline ou l'injection intra-veineuse de la même forme de thyroxine.

3°) l'excrétion de l'iode après ingestion de diiodotyrosine, administrée en solution acide, la poudre microcristalline (ROCHE) donne au cours des 6 premières heures 9 % ; en 24 heures 24 %.

En conclusion, on peut dire que l'excrétion de l'iode sous forme de thyroxine ou de diiodotyrosine est plus lente et plus faible que celle de l'iode du iodure de potassium au cours des premières heures. Dans les heures suivantes, l'élimination est plus retardée. Ce qui démontre que l'action de la diiodotyrosine est plus prolongée.

Intolérance

La diiodotyrosine semble être très bien supportée par l'organisme. Même dans certains cas où des malades avaient pris journellement 4 ou 5 comprimés, nous n'avons pas entendu parler d'aucun trouble.

De même, là où elle occupe une grande place dans l'arsenal thérapeutique, la diiodotyrosine ne semble pas s'être montrée nocive. Excepté, bien entendu, et, comme nous l'avons déjà signalé, lorsqu'elle est prise de façon prolongée et continue, l'on peut observer des symptômes d'insuffisance thyroïdienne pouvant aller jusqu'au myxoédème.

C'est pour cette raison qu'il nous paraît ne pas devoir imputer à la diiodotyrosine l'apparition d'une éruption boutonneuse de l'épiderme ou de certains troubles gastriques observés chez 2 malades différentes et pour lesquelles le traitement a été suspendu. Nous pensons qu'il s'agit d'une simple coïncidence, puisque nous ne les avons pas remarqués ailleurs.

Disons enfin qu'il n'y a pas d'accoutumance pour ce médicament.

Conclusion

- 1°) La diiodotyrosine a une action certaine dans les états hyperthyroïdiens. Certains cliniciens la préfèrent au lugol.
- 2°) Elle a souvent une action favorable dans les syndromes gynécologiques associés à une hyperthyroïdie. Nous apportons des observations de ménorragies et de dyspareunie améliorées ou guéries au cours ou à la suite d'un traitement par la diiodotyrosine.
- 3°) Elle a une action nette, mais pas toujours immédiate ni toujours durable, dans les meno-métrorragies pré-ménopausiques où elle peut toujours être essayée, quand une exploration complète a éliminé entièrement la possibilité d'un néoplasme intra-utérin.
- 4°) Elle a également été proposée dans une série d'autres circonstances : insuffisance lactée, bouffées de chaleur, troubles subjectifs menopausiques; certains rhumatismes endocriniens; certaines hypertensions de la ménopause, certaines mastoses (après avoir éliminé toute possibilité de cancer), enfin pour diminuer la coagulabilité sanguine après les opérations gynécologiques.
- 5°) Comme dans ces diverses indications l'action n'est pas constante et que d'autre part la plupart des cas sont susceptibles de guérison spontanée, il est impossible d'affirmer qu'ils ont été guéris par la diiodotyrosine. Mais comme l'emploi de celle-ci est facile et inoffensif, il est souvent logique de commencer par lui.

Vu, le Doyen : TIFFENEAU.

Vu, le Président : MOCQUOT

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

ROUSSY.

Bibliographie

- Guy LAROCHE et KLOTZ. — La diiodotyrosine; son emploi dans la maladie de Basedow. (*Presse médicale* 1934, Juin 955-957).
- TURPAULT. — Traitement médical des hémorragies génitales en dehors de la grossesse et des tumeurs. (4^e Congrès Français de Gynécologie. Salies-de-Béarn, 8-9-10 juin 1935, in *Revue Française de Gynécologie et d'Obstétrique* (Paris) 1935, n° 6, juin, p. 473 à 528).
- K. VOLZ. — Beitrag zur hormonalen Therapie zwecks steigerung der Bilchsekretion, in *Zentralbl. F. Gynakol*, 1935, N° 35, S. 2061-2062.
- E. SEHRT. — Neure Feststellungen bei der Basedowschen krankheit und den Klimakterischen Beschwerden des Weibes sowie über die Behandlung beider Zustände mit Diiodotyrosine, in *Bedzinische klinik* (Berlin), 1935, N° 48.
- SAINTON et H.SIMONNET. — Recherches expérimentales sur l'action de la di-iodotyrosine. (Comptes rendus de la soc. de Biol. 112; 773-775 Mars 3, 1935).
- SAINTON, F. KAYSER et E. ANSHEL. — Etude de l'élimination de l'iode après ingestion de di-iodotyrosine. (C.R. des séances de la soc. de Biol. tome V XV, N° 3, 1934).
- A. LOESERS. — Thyroid and ovary experimental basis, for

- use of diiodotyrosine in climateric disorders. (*Klin. Wochens.* 14; 4-6 janvier 1935).
- FELDMANS. — Nouvelles méthodes de traitement des états thyroïdiques. Diiodotyrosine (*Bolska gaz. Lekars.* 17 fév. 1935).
- A. EDELMAN. — Ueber erfolgreiche verwendung des diiodotyrosine bei manchen inneren erkrankungen (*Wien. Klin. Wochens* 48; 15-18 ;déc. 1935).
- S. GOLDHAMMER et D. LASZO. — Klinische beitrage zur frage der the rapeutischen wirksamkeit des diiodotyrosine (*Med. Klin.* 31; 1463 1464; 8-11-35).
- GOUX. — Contribution à l'étude du traitement par la diiodotyrosine (*Thèse de Bordeaux*, 1935-36).
- VILA. — Toxicité de la diiodotyrosine (*Klin. Wochens*, N° 49, 5-12-36).
- S. HUARD et PALMER. — La gynécologie en 1935, in *Paris Médical* 1935, n° 51 21 décembre, p. 508.
- H. PENAU, L. BLANCHARD et H. SIMONNET. — Les glandes à sécrétion interne : la thyroïde. *Presses Universitaires de France*, Paris 1932.
- COMERMA. — *Thèse* Paris 1934.
- H. KUSTNER. — Augmentation de la sécrétion lactée par des substances protectrices antithyroïdiennes. (*Münch Med. Wochenschrift* T. LXXXI, N° 33, 17 août 1934.) et Gynécologie et Obstétrique (Masson ed. Paris) 1936, Tome 34 N° 1, juillet p. 81.
- R. SEGOND. — *Du traitement des hémorragies de la ménopause* par la diiodotyrosine (Travail du service du Dr. L. Bazy), in *Gaz. Méd. de France et des Pays de Langue Fran.* (Paris), 1935 N° 1, janv. p. 12-14,

et Société de gynécologie et d'Obstétrique de Paris, 3 décembre 1934.

J. COURTOIS. — Quelques considérations à propos de 104 césariennes abdominales et, plus spécialement, de 80 sésariennes basses supra-symphysaires. In *La Science Médicale pratique* (Paris), 1936, N° 11, juin, p. 354-356.

A. HOROVITZ. — Résultats du traitement médicamenteux de la maladie de Basedow. in : Thèse de la Faculté de Médecine de Strasbourg 1934.

I. ABELIN et A. CHOENENBERGER. — Antagonistic action of diiodotyrosine and thyroxine, and orle of diet in hyperthyroidism. (*Zeitsch. f. d. ges. exper. med.* 88; 528-542; 1935).

A. CANZANELLI et D. RAPPORT. — Comparative effect upon metabolism of intra-venously injected tyrosine, diiodothyrosine and thyroxine (*Am. J. Physiol.* 279-287. Fév. 1933).

G.-S. CARTER. — Iodine compounds and fertilisation, effects of thyroxine and des-iodo-thyroxine on oxygen consumption of sperm of rabbit (*J. Exper. Biol.* 9; 378-388 oct. 1932).

A.-W. ELMER. — Action of diiodotyrosine and of inorganic iodine, on experimental hyperthyroidism provoked by thyrotropic hormone, *Polska gaz. lek.* 13; 331-333, 29 avril 1934.

A.-W. ELMER et W. RYCHLIK. — Recherches comparatives sur l'excrétion d'iode par l'urine après ingestion d'iode minéral, de thyroxine et de diiodotyrosine.

(Comptes rendus de la société de Biol. 115; 1719-1722, 1934).

M. SUBREVILLE. — Le traitement de la maladie de Basedow et des états hyperthyroïdiens par la diiodotyrosine. in Thèse de la Faculté de Médecine de Toulouse, 1936.

